UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1954. — N° 139

DE L'AZOTURIE CHEZ LE CHIEN APRÈS PANCRÉATECTOMIE CAPITALE

(Travail du Laboratoire de Pathologie générale et expérimentale)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le lundi 26 juillet 1954.

PAR

René-Jean PUCCINELLI

Élève de l'École principale du Service de Santé de la Marine et des Troupes coloniales
Diplômé de Médecine tropicale,
Certifié de Médecine aéronautique.

Né à ALGER (Algérie), le 30 novembre 1929.

Examinateurs de la Thèse

MM. SARIC, professeur ..... *Président.*
TAYEAU, professeur ..... *Juges.*
TRAISSAC, professeur ..... *Juges.*
NEUZIL, maître de conf. agrégé. *Juges.*

BORDEAUX
IMPRIMERIE LIBRAIRIE DELMAS
6, Place Saint-Christoly, 6

1954

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1954. — N° 139

DE L'AZOTURIE CHEZ LE CHIEN APRÈS PANCRÉATECTOMIE CAPITALE

(Travail du Laboratoire de Pathologie générale et expérimentale)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le lundi 26 juillet 1954.

PAR

René-Jean PUCCINELLI

Élève de l'École principale du Service de Santé de la Marine et des Troupes coloniales
Diplômé de Médecine tropicale,
Certifié de Médecine aéronautique,

Né à ALGER (Algérie), le 30 novembre 1929.

Examinateurs de la Thèse

MM. SARIC, professeur ..... *Président.*
TAYEAU, professeur .... *Juges.*
TRAISSAC, professeur ..... *Juges.*
NEUZIL, maître de conf. agrégé. *Juges.*

BORDEAUX
IMPRIMERIE LIBRAIRIE DELMAS
6, Place Saint-Christoly, 6

1954

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPÉRIÉ, CHELLE.

DOYEN : M. PORTMANN.

ASSESSEUR : M. SIGALAS.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PÉRY, LABAT, CHARRIER, DUBREUIL, CRUCHET, PERRENS.

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale	CREYX.	Pathologie générale et expérim...	SARIC.
id.	BROUSTET.	Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX.
Clinique chirurgicale	PAPIN.	Clinique chirurg. inf. et orthop.	POUYANNE.
Clinique chirurgicale	MASSÉ.	Clin. médic. et des malad. infect.	AUBERTIN.
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE.	Chimie biologique	TAYEAU.
Clinique gynécologique	MAGENDIE.	Physique méd. et pharmaceutique.	PIFFAULT.
Anatomie pathol. et microsc. clin.	DE GRAILLY.	Méd. col. et clin. mal. exotiques.	BONNIN.
Anatomie	DUFOUR.	Clin. malad. cutanées et syphilit.	JOULIA.
Anatomie générale et histologie.	MAYER.	Clin. des mal. des voies urinaires.	DARGET.
Hygiène et clin. de la tubercul.	PIÉCHAUD.	Clin. mal. nerveuses et mentales.	DELMAS-MARSALET.
Médecine légale et du Travail.	DERVILLÉE.	Clin. d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Electroradiol. et clin. d'él. médic.	REBOUL.	Toxicologie et hygiène appliquée.	CASTAGNOU.
Chimie	MESNARD.	Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ.
Matière médicale	GOLSE.	Clin. méd. des mal. des enfants.	FONTAN.
Pharmacie	VITTE.	Botanique et cryptogamie	GIRARD.
Physiologie	FABRE.	Thérapeutique	TRAISSAC
Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS.	Hydrologie thérapeut. et climat.	DUBARRY.

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL

BLANQUET (Physique pharmaceutique).

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MAHON (Obstétrique). — PAUTRIZEL (Parasitologie).

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS :

	MM.		MM.
Physiologie	Mlle ROUGIER.	Pharmacie (2e Section)	MASQUELIER. QUILICHINI.
Bactériologie	MOUSTARDIER.	Pharmacie (3e Section)	CAZAUX.
Anatomie pathologique	LEGER.	Biochimie médicale	NEUZIL.
Anatomie	RIGAUD.	Pathologie expérimentale	FAURE.
Pharmacie (1re Section)	R. GOLSE.		

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Médecine générale	BERGOUIGNAN. LENG-LÉVY. MORETTI. LAVIGNOLLE.	Obstétrique	CHASTRUSSE. FAUGÈRE.
Chirurgie générale	LAUMONIER. CHAVANNAZ. VILLAR. TINGAUD. DEPAULIS.	Ophtalmologie	BESSIÈRE.
		Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
		Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT.
		Pédiatrie et Puériculture	VERGER.
		Méd. légale et méd. du Travail.	L'ÉPÉE.
		Electroradiologie	LACHAPÈLE.
		Odonto-stomatologie	BENOIT.
		Urologie	LANGE.

CHARGÉ DES FONCTIONS DE MAITRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ :

M. R. STOLL (Histologie).

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire	LAUMONIER.	Organographie et Physiol. végét.	TEMPÈRE.
Accouchements	CHASTRUSSE.	Chimie biologique-analytique	MARQUEVIELLE.
Puériculture	VERGER.	Chimie analytique	BABIN.
id.	PÉRY.	Pathologie chirurgicale	VILLAR. LAUMONIER.
Législation pharmaceutique	COUSTOU.	Zoologie pharmaceutique	BAILENGER.
Anatomie	CABANIÉ.	Physiologie	BENELLI
Cryptogamie	LAUBIE.		
Obstétricie sociale	MAHON.		

Le Secrétaire principal de la Faculté . ROUGERIE.

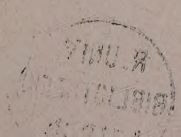
Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MA FEMME

Avec la joie de lui offrir mon premier travail en témoignage de mon amour.

A MES FILLES



A MON PERE — A MA MERE

Avec toute mon affection et ma reconnaissance.

A MES BEAUX-PARENTS

Avec toute la gratitude d'un fils.

A MON FRERE — A MES SŒURS

A TOUS LES MIENS

A Monsieur Pierre DEBOT

Docteur en pharmacie,
Licencié ès Sciences,
Certifié d'études spéciales de sérologie.

Ami sympathique et notre initiateur en l'art des dosages.

A TOUS MES CAMARADES DE L'ECOLE
A CEUX DE LA « CARREE »

A NOS PROFESSEURS DE L'ECOLE

A MES MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE
ET DES HOPITAUX DE BORDEAUX

A Monsieur le Médecin général de 1re classe TABET

Directeur de l'Ecole principale du Service de Santé de la Marine et des colonies,
Spécialiste des Hôpitaux de la Marine,
Commandeur de la Légion d'honneur,
Commandeur de l'Ordre de la Santé publique,
Officier du Mérite maritime.

A Monsieur le Médecin en chef de 1re classe CONSTANS

Sous-directeur de l'Ecole principale du Service de Santé de la Marine et des colonies,
Spécialiste des Hôpitaux de la Marine,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre 1939-1945.

A NOS JUGES :

Monsieur le Docteur E. NEUZIL

Maître de Conférences agrégé de Biologie médicale,
Docteur ès Sciences.

Monsieur le Professeur F.-J. TRAISSAC

Professeur de Thérapeutique,
Médecin des Hôpitaux,
Officier d'Académie.

Monsieur le Professeur F. TAYEAU

Professeur de Chimie biologique et médicale,
Docteur ès Sciences,
Officier d'Académie.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur René SARIC

Professeur de Pathologie générale et expérimentale,
Médecin des Hôpitaux.

Avec l'expression de notre vive et respectueuse gratitude au maître qui nous a largement ouvert le domaine de ses connaissances et auquel nous devons la possibilité d'avoir pu, sous sa direction éclairée et dans le cadre de ses propres recherches, procéder à des études expérimentales dont nous apportons ici les premiers résultats.

DE L'AZOTURIE CHEZ LE CHIEN

APRÈS PANCRÉATECTOMIE CAPITALE

I.

INTRODUCTION

Il est inutile de rappeler l'importance du rôle que joue le pancréas dans le métabolisme azoté : dans la digestion intestinale des aliments, et aussi dans le métabolisme proprement dit au sein de l'organisme.

Mais s'il est bien établi que cette première fonction préparatoire à l'assimilation digestive réside dans l'action du suc pancréatique (dont le mécanisme paraît avoir été parfaitement précisé), il n'en est pas de même, semble-t-il, du rôle métabolique proprement dit, même quant à ses origines. C'est à l'étude expérimentale (chez le chien) de cette question que nous nous sommes attaché; et nous apportons ici nos premiers résultats.

De même que l'on connaît surtout l'association des troubles azotés aux troubles glucidiques dans le diabète humain (et des mises au point ont été publiées récemment à ce sujet par Cristol et Bénézech [8]), de même, c'est dans le diabète expérimental du chien après pancréatectomie que les obser-

vations ont été nombreuses, concordant à établir une notion classique.

Mais il s'agit là de circonstances expérimentales très complexes, la pancréatectomie étant totale, supprimant d'un seul coup toutes les fonctions connues et hypothétiques de cet organe.

Aussi avons-nous essayé de dissocier les divers facteurs possibles; et, dans ce but, nous avons choisi de pratiquer une pancréatectomie partielle, simplement capitale, c'est-à-dire ne supprimant que la partie de l'organe attenant au duodénum. De cette façon, nous avons pensé :

1° Supprimer définitivement la sécrétion externe sans risque de voir se régénérer un canal pancréatique;

2° Provoquer une dégénérescence lente du pancréas, ce qui permettrait d'étudier le métabolisme azoté :

— chez un chien sans sécrétion externe, dans la première phase succédant à l'intervention;

— chez un chien à pancréas progressivement dégénéré par la suite, jusque peut-être à obtenir un état diabétique.

Enfin, restait à choisir la méthode selon laquelle serait étudié le métabolisme azoté lui-même. De façon à simplifier au maximum les circonstances, et par conséquent, les facteurs interférents possibles, nous avons choisi d'étudier l'azoturie au cours de périodes de jeûnes. Ce sont les premiers résultats de ces recherches que nous exposons ici.

Mais nous rappellerons tout d'abord les recherches qui ont déjà été faites :

a) sur l'azoturie au cours du jeûne total, chez le chien normal;

b) sur l'azoturie du chien sans sécrétion pancréatique externe, soit en période d'alimentation, soit au cours du jeûne.

II

RECHERCHES ANTERIEURES

A. — L'azoturie au cours du jeûne total chez le chien normal.

C'est à Chossat que l'on doit les premières expérimentations [7]. Son travail très complet sert de base encore maintenant à toutes les études sur l'inanition. Malheureusement, nous n'avons pu nous procurer le compte rendu qui n'existe qu'en un seul exemplaire manuscrit à la Bibliothèque de l'Académie des Sciences, à Paris. Nous nous sommes reporté au *Dictionnaire de physiologie* de Charles Richet [20], qui traite de l'inanition d'une manière très approfondie.

L'arrêt complet de toute ingestion d'aliments chez un animal entraîne une perte de poids, progressive et inéluctable, jusqu'à la mort. Chossat a pu établir que la mort survient en moyenne lorsque l'animal a perdu 40 % de son poids initial. Un animal résiste d'autant mieux que sa taille est plus grande, du fait de sa moindre surface, proportionnellement à son poids. Les petits animaux, ayant une déperdition de chaleur plus élevée, ont un métabolisme plus important et une désassimilation plus intense.

D'autres facteurs secondaires ont une influence sur la résistance à l'inanition : l'obésité, l'âge, l'augmentent; ainsi que l'obscurité, le repos et la boisson aqueuse légèrement saline. Ces dernières données ont été utilisées dans notre expérimentation.

Mais, étudions le métabolisme azoté qui nous intéresse plus précisément, d'abord, chez l'animal normal, puis pendant l'inanition. Un animal normal, soumis à un régime carné

constant, élimine une quantité fixe d'azote correspondant à l'azote ingéré. C'est la loi de l'équilibre azoté. Mais les expériences pratiquées avec des aliments radio-actifs ont montré que les albumines ingérées servaient à reconstituer l'albumine tissulaire désassimilée [15] (p. 456). Comme le dit Laulanié [18] : « Il est dans la loi du protoplasma de mourir sans cesse... L'albumine des aliments est faite pour remplacer l'albumine morte et devenir vivante à son tour. »

Mais il n'existe pas de réserves azotées, et quand chez le sujet en équilibre on augmente l'apport des protides alimentaires, l'excrétion de l'azote augmente dans les mêmes proportions. Un animal soumis au jeûne protidique élimine une quantité très faible d'azote qui représente le besoin minimum de protides, les besoins énergétiques étant couverts par les glucides et les lipides.

Ce besoin minimum de protides au sein d'une alimentation complète serait de 2,8 grammes par kilo de poids corporel et par jour [15] (p. 461). Signalons ici que la viande contient 20 % d'albumine, ce qui correspond à 3,2 % d'azote total.

Le même animal soumis au jeûne total a une élimination azotée plus importante, car l'animal doit couvrir les besoins énergétiques à partir de ses réserves graisseuses et son tissu musculaire.

Cette élimination azotée a une évolution en trois phases au cours de l'inanition [20]. Au début du jeûne, l'élimination azotée diminue plus ou moins brusquement selon que l'alimentation antérieure était pauvre ou riche en matières protéiques. Une forte alimentation carnée entraîne un gaspillage effréné de l'azote au début du jeûne (V. tableaux I et II).

Dans une deuxième période, l'élimination azotée devient constante, avec une valeur assez basse, pour subir une augmentation précédant de peu la mort; ainsi que l'ont constaté Rübner, Voit, Pflüger, Böthling, Schultz..., l'interprétation de ce maximum relatif d'élimination est variable selon les auteurs.

TABLEAU I.

Elimination de l'urée dans les urines au cours du jeûne chez un chien (Richet [20], p. 74).

Jours.	Urée 24 heures.
—	
1	14,91
2	11,27
3	9,46
10	8,40
14	9,26
16	7,07
31	6,39
38	5,72
45	4,30
52	4,25
59	3,50

TABLEAU II.

Elimination azotée urinaire durant le jeûne chez deux chiens. (D'après Richet [20], p. 79.)

Jours.	Azote total.
—	—
2	14,49
5	7,09
8	5,85
6	7,44
10	3,53

Pour Voit, Hofmann, Munk, c'est la perte de réserves graisseuses qui entraînerait l'augmentation de l'élimination azotée prémortelle. Cette hypothèse paraîtrait être démontrée par l'étude calorimétrique (Ranke, Voit, Pettenkoffer, puis Kaufmann) [17] et par celle du quotient respiratoire (Chauveau) [6], qui montrèrent que la dépense énergétique est due au dédoublement des réserves graisseuses que l'organisme

utilise jusqu'à épuisement pour former le glycogène hépatique, avant de s'adresser à l'albumine, l'albumine et les graisses étant toujours consommées à l'état de sucre.

Il faut encore signaler l'influence de l'inanition sur l'activité digestive du suc pancréatique, qui semble peu modifiée (Caravallo et Pachon) [4].

L'étude de l'élimination azotée urinaire durant le jeûne a donc un double intérêt, car, d'une part, l'inanition représente une circonstance particulièrement favorable à la recherche du rôle joué par l'albumine dans l'organisme, et, d'autre part, elle évite les erreurs de régime et les inconvénients de suppléer à l'absence de suc pancréatique dans l'organisme pour notre cas particulier.

B. — **L'azoturie du chien sans sécrétion pancréatique externe.**

Les premiers travaux de fistulisation du pancréas par Claude Bernard [2], puis par Pawlow, montrèrent un fait curieux. Si l'animal fistulisé reçoit une alimentation ordinaire, on le voit au bout de trois ou quatre semaines s'affaiblir brusquement et mourir avec des symptômes convulsifs. Une pareille observation a également été faite chez un chien au Laboratoire de médecine expérimentale de notre Faculté. D'après Pawlow, « ces accidents ne sont dus ni à l'inanition ni aux troubles digestifs, mais bien à la perte de quelque substance contenue dans le suc pancréatique et nécessaire à l'entretien des processus vitaux » [14]. Ces troubles seraient dus au régime carné, car la suppression de la viande dans l'alimentation semble éviter ces troubles.

La suppression de la fonction exocrine du pancréas cause des troubles digestifs, et aussi des modifications pathologiques qu'il est difficile d'expliquer encore maintenant avec nos connaissances pathologiques actuelles. Hédon, en effet [12], injecte de la paraffine fondue dans le canal de Wirsung à de nombreux chiens et pratique en même temps l'ablation de la portion verticale du pancréas; il constate peu de temps après, que les chiens présentent tous les signes du

diabète; mais que la glycosurie est transitoire, parfois même absente, et que le phénomène prédominant est une azoturie très importante avec polyphagie, polydisie, phosphaturie et dénutrition importante. Hédon attribue ces troubles à l'absence de suc pancréatique dans l'intestin. Un de ces chiens présenta des troubles si importants que l'animal mourut de consomption [12] (p. 351). Ce chien était d'une voracité extraordinaire, mangeait un kilo de viande et 1 kilo de pain par jour, mais maigrissait quand même. Une résorption de 95 % des albuminoïdes se faisait pourtant au niveau de l'intestin, et malgré cela le bilan azoté montrait que le chien n'utilisait pas les protéiques. Ce chien fut ensuite mis au jeûne, et l'élimination azotée fut encore supérieure à celle d'un chien normal en inanition (expérience IV). Il retrouve les mêmes symptômes dans l'expérience V (V. tableau III).

Tableau III.

Elimination de l'urée dans les urines chez un chien au jeûne après injection de paraffine dans le canal pancréatique.

(Expérience V. Hedon [12], p. 357.)

Jours de jeûne.	Urée en grammes par 24 heures.
—	—
3	15,3
4	31,2
5	10,7
6	19,2
7	33
8	37,2
9	37,1
10	35,1
11	18

Il rapproche ces faits du diabète insipide azoturique, ainsi d'ailleurs que De Dominicis [9], qui trouve les mêmes résul-

tats. Hédon en conclut : « Etait-il permis de rattacher l'azoturie à une altération du pancréas en tant que glande vasculaire sanguine, ainsi que cela doit être accepté pour la glycosurie ? »

Il faut remarquer que les mêmes symptômes ont été trouvés par Gley [10] après injection de gélatine, ainsi que par Thiroloix [23], après injection d'huile d'olive ou de bitume de Judée dans le canal de Wirsung.

On voit donc que tous ces auteurs sont d'accord quant aux résultats de la dégénérescence du pancréas après injection de produits oblitérants dans les canaux excréteurs ou après extirpation partielle de l'organe, montrant l'influence du pancréas sur le métabolisme azoté. L'explication de cette azoturie, lorsque la glycosurie est concomitante, est en partie facilitée par la constance du rapport du sucre à l'azote dans les urines :

$$\frac{\text{D — (dextrose)}}{\text{N (azote)}} = 2.8.$$

Aussi tous les auteurs s'accordent-ils pour penser que la désassimilation azotée est nécessaire à la reconstitution des réserves de glycogène dans l'organisme. Mais lorsque la glycosurie n'existe pas et que le métabolisme sucré n'est pas encore perturbé, on peut difficilement invoquer ce même phénomène.

III

RECHERCHES PERSONNELLES

A. — Protocoles expérimentaux.

Ainsi que nous l'avons annoncé précédemment, nos chiens ont été étudiés de la façon suivante :

1° Dans une première phase préopératoire, observation sous une alimentation purement carnée suivie d'un jeûne absolu : au cours de cette phase, était journellement dosé l'azote total et uréique dans les urines.

2° Puis opération consistant en une pancréatectomie capitale, car c'est la seule méthode qui élimine, d'une manière certaine, toute possibilité de reprise de la fonction exocrine par reperméabilisation des canaux, inconvénient que l'on retrouve dans les injections de corps gras (Cl. Bernard), de paraffine fondue (Schiff, Hédon [22]), ou encore de sections ou de ligatures ou même de résections de ces canaux [21]. D'autre part, l'ablation d'une portion importante du tissu sécréteur accélère la dégénérescence de la glande pancréatique.

Mais la pancréatectomie partielle pose un double problème [21] :

a) celui de l'atrophie de la glande exocrine;

b) celui de la résorption du suc pancréatique.

L'obstruction du canal pancréatique (que ce soit par ligature ou par injection), ou l'ablation de la portion juxta-duodénale du pancréas entraîne une rétention du suc pan-

créatique qui continue d'être sécrété. Cette rétention entraîne une atrophie et une dégénérescence de la glande exocrine. Cette dégénérescence, qui varie selon les méthodes employées, n'est pas uniforme, et M. le Professeur Lacoste, ici, dans notre Faculté, avec MM. Aubertin et Saric, avaient pu retrouver par des examens microscopiques, systématiques et complets, des amas nodulaires, à structure acineuse, isolés au sein de vastes plaques de sclérose.

Il n'est pas certain que la fonction exocrine soit totalement supprimée par la pancréatectomie partielle; on peut concevoir, en effet, que les produits de sécrétion des acini glandulaires soient résorbés sur place par passage dans le sang et gagnent ainsi d'autres glandes comme le foie, d'où ils pourraient repasser dans l'intestin.

Abelmann et Burkhardt [1 et 3] avaient démontré que l'on augmentait les troubles digestifs en extirpant une portion restante de pancréas après l'ablation partielle juxto-duodénale de la glande. L'augmentation de l'amylase sanguine, dans ces mêmes conditions, suggérerait également l'existence d'une résorption [21].

3° Alors, de nouvelles explorations étaient entreprises, chaque fois, sous une alimentation purement carnée, suivie d'un jeûne absolu, comme précédemment. Et ces explorations étaient répétées au cours de périodes de plus en plus éloignées de la pancréatectomie capitale.

Durant toute la durée des dosages, chaque chien était enfermé dans une cage grillagée assez spacieuse pour éviter à l'animal de se blesser. Le plancher de la cage était en bois à claire-voie, avec un réservoir de tôle sous-jacent, permettant de recueillir les urines. Le plancher était lavé tous les jours afin d'éviter le mélange des matières fécales à l'urine. Enfin, la cage était tôlée sur les côtés jusqu'à une hauteur de 50 centimètres, pour éviter toute perte d'urine.

Les cages se trouvaient dans un chenil chauffé pendant l'hiver.

B. — Technique des dosages.

Les dosages que nous avons pratiqués sont les suivants :

1° Dosage de l'urée par la méthode à l'hypobromite avec l'appareil de Bourriez;

2° Dosage de l'azote total au colorimètre après kjeldhalisation.

1° *Dosage de l'urée urinaire.*

L'urine des vingt-quatre heures est mesurée dans une éprouvette graduée, puis filtrée.

10 cm³ du filtrat sont déféqués par 1 cm³ de sous-acétate de plomb. On ajoute 4 cm³ de sulfate de soude saturé pour reprendre l'excès de sous-acétate de plomb.

On dilue en ajoutant 10 cm³ d'eau distillée, ce qui fait une dilution au 10/25. On filtre et on dose ce filtrat à l'uréomètre; on multiplie le chiffre lu sur l'appareil par 2,5 pour obtenir la concentration de l'urée urinaire en grammes par litre que l'on rapporte à la diurèse de vingt-quatre heures.

Nous avons effectué trois mesures pour chaque dosage et fait la moyenne arithmétique afin de diminuer les chances d'erreurs.

2° *Dosage de l'azote total.*

L'urine déféquée au 1/2 par l'acide trichloracétique est filtrée. Le filtrat est ensuite dilué au 1/25. On en prend 2 cm² que l'on place dans un ballon de Kjeldhal de 150 cm³ en présence de 2 cm³ de réactif cupro-sulfurique de Grigaut. On chauffe doucement jusqu'à évaporation complète, puis l'on recouvre le col du Kjeldhal d'un petit entonnoir et l'on chauffe jusqu'à l'apparition de fumées blanches. On arrête alors le chauffage et on laisse refroidir quelques minutes. On ajoute ensuite trois gouttes d'eau oxygénée à 100 vol., pour compléter l'oxydation, et l'on refait chauffer jusqu'à réapparition des fumées blanches. On laisse refroidir. L'ammonia-

que ainsi formée est diluée au 1/10, ce qui nous fait une dilution au 1/500.

On place 1 cm³ de cette dilution dans trois tubes à essai, plus 10 cm³ d'eau distillée, plus 3 cm³ de réactif de Nessler. On prend un tube étalon avec 11 cm³ d'eau distillée et 3 cm³ de réactif de Nessler. On attend quinze minutes le maximum de coloration et l'on évalue la concentration de l'azote urinaire par lecture directe sur une courbe établie au préalable avec une solution-étalon de chlorure d'ammonium contenant 10 mg. d'azote pour 1.000 (établie en diluant au 1/100 une solution-mère à 3 g. 821 ‰.

On prend encore la moyenne des trois mesures et l'on multiplie la concentration lue sur la courbe par 500, et l'on obtient la concentration de l'azote total en grammes par litre que l'on rapporte à la quantité d'urine de vingt-quatre heures.

Nous avons vérifié périodiquement l'absence d'albumine dans les urines par le réactif de Tanret, ainsi que l'absence de sucre après réduction par la liqueur de Fehling.

C. — Observations.

Chien n° I.

Chienne âgée de 12 ans, pesant 21 kg. 500. L'animal est soumis à un régime fixe de 300 grammes de viande maigre par jour pendant dix-huit jours, au cours duquel il a perdu 2 kilos. Puis, on le met au jeûne complet pendant vingt-huit jours. L'animal maigrit encore de 5 kilos. L'animal présente alors une asthénie très marquée, mais se tient encore sur ses pattes. L'alimentation est reprise tout doucement avec du lait et du pain trempé, puis on lui donne un régime mixte libre avec viande maigre et pain à volonté.

L'animal est opéré le 26 *janvier* 1954.

Son poids est de 20 kilos. Anesthésie au Nembutal, intraveineux (6 cm³, puis 4 cm³).

Découverte du canal de Wirsung par décollement progressif à la compresse de la portion du pancréas accolée au duodénum. Sec-

tion entre deux ligatures. Ablation de la tête et de la portion verticale du pancréas après ligature du pédicule vasculaire du processus uncinatus. Suites opératoires très satisfaisantes.

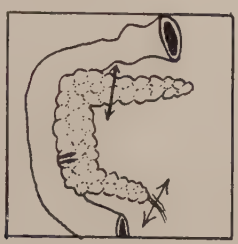


Fig. 1.

Début du régime fixe le 6 mars 1954 (150 g. de pancréas de porc cru et 150 g. de viande cuite par jour). Poids du chien : 19 kilos. Perte de poids pendant dix-huit jours : 1 kg. 700. Puis, jeûne d'une durée de vingt jours. Perte de poids : 3 kg. 800. Nouvelle période intercalaire au cours de laquelle on donne à la chienne 200 grammes de pancréas cru, 200 grammes de viande maigre cuite et du pain à volonté. On donne cette nourriture en deux repas, matin et soir.

Nouveau régime fixe le 17 mai, durée : sept jours; perte de poids 200 grammes. Suivi d'un jeûne de quinze jours avec un amaigrissement de 3 kg. 500.

Depuis, la chienne a repris du poids, mais est toujours légèrement asthénique. Poids de l'animal le 29 juin : 17 kg. 600. Nous n'avons trouvé à aucun moment, au cours des dosages, ni sucre ni albumine dans les urines. Les résultats de l'élimination azotée urinaire sont consignés dans le tableau récapitulatif et sur la courbe.

Chien n° II.

Chien de 8 ans. Poids : 27 kilos. L'animal est soumis à un régime fixe de 300 grammes de viande maigre par jour pendant quarante-huit jours. Dosages les vingt premiers jours. Perte de Poids : 6 kg. 500.

Début du jeûne le 12 janvier 1954. Il dure vingt jours, avec une perte de poids de 6 kilos. Le jeûne a été poussé jusqu'à une extrême limite. Le chien présenta vers la fin, en plus d'une maigreur effrayante, une paralysie du train postérieur l'empêchant de se tenir sur ses pattes. Nous avons retrouvé l'augmentation de l'élimination azotée prémortelle déjà signalée. L'animal avait perdu 12 kg. 500 au total, soit 46 % de son poids initial.

Il faut dire que la période de régime fixe correspond déjà à un jeûne partiel, puisque l'animal maigrit durant cette période. Après le jeûne, l'animal resta délicat durant huit jours et la paralysie persista pendant une semaine.

L'opération eut lieu le 19 mars 1954.

Poids du chien : 25 kg. 300. Anesthésie au Nembutal : 11 cm³. Chien gras avec chylifères lactescents. On est obligé de laisser en place l'extrémité du processus uncinatus, lequel est très long et va s'insérer dans la profondeur vers une bride que l'on sent à bout de doigt, à tel point qu'il n'est pas possible de repérer son pédicule vasculaire.

Fig. 2.

Le canal principal bien isolé est réséqué entre deux ligatures. Le canal accessoire, plus petit, est isolé 5 centimètres plus haut et réséqué à son tour. Ligature de la glande un peu au-dessus de ce canal et résection de toute la portion juxta-duodénale du pancréas jusqu'à l'extrémité supérieure du processus uncinatus, qui reste en place ainsi que la portion horizontale. Bonnes suites opératoires.

Début du régime fixe le 29 mars. Poids du chien : 22 kilos. Durée : dix jours. Perte de poids : 1 kg. 300.

Jeûne d'une durée de six jours. Perte de poids : 1 kg. 700. Alors, régime intercalaire identique à celui donné à la chienne. Puis, second régime fixe à partir du 7 mai. Poids du chien : 20 kg. 400. Perte de poids : 1 kilo pour une durée de sept jours.

Jeûne de vingt jours. Perte de poids : 4 kg. 700. Le chien est moins fatigué que lors de son premier jeûne.

Enfin, *le* 18 *juin* 1954, *laparotomie exploratrice*, soit trois mois après la première intervention. Chien de 17 kg. 500. Anesthésie au Nembutal : 8 cm³, qui paraissent d'abord le choquer. Foie d'aspect normal. L'anse duodénale est accolée en canon de fusil, et on repère à la vue, et surtout à la palpation du mésentère, deux cordons durs et nacrés, longs de 2 et 3 centimètres, qui correspondent aux portions restantes du pancréas en voie de dégénérescence, et certainement sans communication avec le duodénum. Poids du chien le 29 juin 1954 : 19 kg. 100. Bon état général.

Fig. 3.

Chien n° III.

Chien de 3 ans. Poids : 14 kg. 500.

Régime carné fixe, volontairement plus important par rapport aux deux premiers chiens : 450 grammes de viande maigre et 150 grammes de pancréas de porc cru par jour. Début le 10 mars; durée, dix-neuf jours. Perte de poids nulle.

Jeûne d'une durée de dix jours. Perte de poids : 2 kilos.

Opération le 11 *mai* 1954.

Poids : 15 kg. 500. Anesthésie au Nembutal : 6 cm³, puis 2 cm³.

On laisse en place le processus uncinatus, parce qu'il est traversé par un pédicule vasculaire important se rendant au duodénum. Ablation de toute la portion paraduodénale jusqu'à l'angle pylorique. Ligature d'un seul gros canal excréteur. Suites opératoires satisfaisantes.

Début du régime fixe le 28 mai; durée, onze jours. Gain de poids : 200 grammes.

Début du jeûne complet le 8 juin; poids, 15 kg. 200; durée, dix jours; perte de poids, 2 kg. 200.

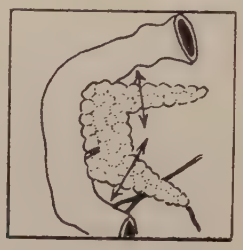


Fig. 4.

Afin de faciliter la lecture des résultats, des dosages, et afin d'avoir une vue d'ensemble de l'évolution de l'élimination uréique et azotée urinaire, nous avons tracé pour chaque chien trois courbes sur un même schéma :

— une courbe de poids;

— une courbe de l'élimination uréique journalière;

— une courbe de l'élimination de l'azote total en vingt-quatre heures.

De plus, afin de rendre visible, par le simple examen des courbes, le rapport de l'azote uréique à l'azote total, nous avons choisi notre échelle des abscisses de telle sorte que, en se reportant à la colonne de l'azote total, on puisse lire directement la valeur de l'azote uréique.

Le rapport de l'azote uréique à l'urée étant de 7/15, 7 graduations d'azote total correspondant à 15 graduations d'urée.

D. — Résultats des dosages.

Détermination de l'élimination journalière *moyenne* de l'urée et de l'azote total urinaire durant les diverses périodes :

Chien n° I.

	URÉE	AZOTE TOTAL
1. Régime fixe préopératoire : Durée, 18 jours.	21,41	
2. Jeûne préopératoire :		
Durée, 28 jours	5,66	3,68
Durée, 20 jours	6,445	3,952
Durée, 16 jours	6,70	3,866
3. Régime fixe postopératoire : Durée, 18 jours.	19	10
4. Jeûne postopératoire : Durée 20 jours	5,225	2,864
5. Second régime fixe postopératoire : 7 jours.	26,76	16,30
6. Second jeûne postopératoire : 14 j. 1/2	8,07	5 25

Chien n° II.

1. Régime fixe préopératoire. Dosages les 19 premiers jours 1/2 : Durée 48 jours	24,30	13,50
2. Jeûne préopératoire :		
Durée, 19 j. 3/4	11,22	7,14
Durée, 6 jours	10,47	6,35
3. Régime fixe postopératoire : Durée, 10 jours.	16,57	9,28
4. Premier jeûne postopératoire : Durée, 6 jours.	5,396	3,083
5. Second régime fixe postopératoire : 7 jours.	17,87	13,43
6. Second jeûne postopératoire : Durée 20 jours.	9,135	5,353

Chien n° III.

	URÉE	AZOTE TOTAL
1. Régime fixe préopératoire : Durée, 23 jours. Dosages : 19 jours.	32,08	16,57
2. Jeûne préopératoire : Durée, 10 jours	5,126	2,931
3. Régime fixe postopératoire : 11 jours	21	12,12
4. Jeûne postopératoire : Durée, 10 jours	5,60	3,30

IV

CONSIDERATIONS GENERALES

Sans doute, nos observations sont-elles encore incomplètes et nos expériences demandent-elles encore à être répétées et surtout poursuivies sur une beaucoup plus longue durée.

Nous avons dit, dans l'introduction, quel était notre but; et il est bien évident qu'il n'est pas encore atteint.

Nous avons pu néanmoins préciser les protocoles expérimentaux les plus adéquats, et ceux-ci permettront de poursuivre dès maintenant ces recherches sans plus de tâtonnements.

Et déjà même, certaines données peuvent-elles être entrevues, d'autant plus qu'elles concordent avec certains résultats d'autres auteurs.

C'est ainsi qu'il semble bien que la pancréatectomie capitale entraîne une viciation du métabolisme azoté proprement dit, qui se caractérise par une augmentation de la déperdition azotée urinaire, laquelle s'accroît avec le temps.

Or, cette pancréatectomie capitale détermine à la fois et la suppression de la sécrétion pancréatique externe et la dégénérescence ultérieure progressive de l'organe. Est-ce cette suppression de la sécrétion pancréatique externe qui provoque l'augmentation de l'azoturie ? Ou faut-il attribuer celle-ci à la dégénérescence de l'organe lui-même?

Le fait que cette azoturie ne devient manifeste qu'après un temps assez long; qu'elle paraît précédée d'une certaine baisse passagère dans le temps lui-même où la suppression de la sécrétion pancréatique se trouve brutalement réalisée; qu'elle paraît encore exister dans les périodes où la suppléance digestive est réalisée à l'aide du pancréas cru...,

tous ces premiers résultats que nous venons d'observer orientent sans doute la réponse. Ils sont cependant insuffisants actuellement pour résoudre véritablement ce problème, lequel apparaît toujours complexe.

Ces mesures de la déperdition azotée au cours des divers diabètes expérimentaux, lesquels montrent des oppositions manifestes entre les diabètes par pancréatectomie d'une part et les diabètes métahypophysaires et les diabètes alloxaniques d'autre part (16), soulignent les difficultés.

CONCLUSIONS

Nous avons effectué une pancréatectomie capitale chez trois chiens, dans le but de :

— provoquer une insuffisance pancréatique externe immédiate et une dégénérescence ultérieure progressive de l'organe;

— étudier parallèlement le devenir de l'élimination azotée urinaire de ces animaux.

Cette élimination azotée a été mesurée au cours de périodes de jeûne : d'une part, avant la pancréatectomie; d'autre part, après cette intervention, en des temps de plus en plus éloignés.

Les résultats obtenus jusqu'ici semblent établir qu'une déperdition azotée se fait de plus en plus grande avec le temps, comme si l'importance de l'azoturie suivait les progrès de la dégénérescence pancréatique.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, et, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu : Pour le Doyen,
L'Assesseur,
R. SIGALAS.

Vu, bon a imprimer :
Le Président,
R. SARIC.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 9 juillet 1954.
Le Recteur de l'Académie,
E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

1. Abelmann (M. B.). — Ueber die Ausnutzung des Nahrungstoffe nach Pancreas-extirpation mit besonderer berucksichtigung der Lehre von der Fettresortion. Unaugural Diss. Dorpat, 1890 (cité par Handelsmann) [11].
2. Bernard (Cl.). — Mémoire sur le pancréas et le rôle du suc pancréatique dans les phénomènes digestifs. *C. R. Acad. Sc.*, 1856, 1, 379.
3. Burkhardt (G.). — Ueber die Leistungen Verlagester Pankreasstücke für die Ausnutzung des Nahrung im Darme. *Arch. f. exp. path. und pharm.*, 1908, 58, 251 (cité par Handelsmann) [11].
4. Caravallo et Pachon. — Activité digestive du pancréas des animaux à jeun, normaux et dératés. *Arch. de phys.*, 1893, 5, 633-641.
5. Chauveau. — Sur la transformation de la graisse en hydrates de carbone dans l'organisme des animaux non alimentés. *C. R. Acad. Sc.*, 1896, 122, 1098.
6. — Source et nature du potentiel directement utilisé dans le travail musculaire d'après les échanges respiratoires chez l'homme en état d'abstinence. *C. R. Acad. Sc.*, 1896, 122, 1163.
7. Chossat. — Recherches sur l'inanition. *C. R. Acad. Sc.*, 1841, 12, 542.
8. Cristol (P.), Bénézech (C.). — Diabète et métabolisme azoté. Rapports des journées du diabète. Vals-les-Bains, un vol., Imprimerie Habauzit, Aubenas, 1952.

9. De Dominicis (N.). — Extirpation du pancréas, ses effets sur la digestion et l'économie générale. *Gaz. hebd. méd. et chir.*, 1890, 27, 605.

10. Gley (E.). — Sur les troubles consécutifs à la destruction du pancréas. *Note à l'Acad. des Sc.*, 1891, 112, 752.

11. Handelsmann (M. B.). — The digestive and absorptive function of the external secretion of the pancreas. *Annals of internal Medicine*, 1937-1938, 11, 1479 (cité par Saric) [21].

12. Hédon (E.). — Contribution à l'étude des fonctions du pancréas. Diabète expérimental. *Arch. Med. exp.*, 1891, 3, 341.

13. — La survie indéfinie du chien dépancréaté traité par l'insuline et les effets de l'interruption du traitement. *Journ. phys. pathol. gén.*, 1927, 25, 1-16.

14. — Physiologie normale et pathologique du pancréas. Un vol., Masson et Cie, Gauthier-Villar, 1900, 157.

15. — Précis de physiologie. Un vol., G. Doin et Cie, édit., Paris, 1950.

16. Hédon (L.) et Loubatières (A.). — La pathogénie du diabète sucré à la lueur des recherches expérimentales récentes. Rapports des journées du diabète. Vals-les-Bains, Imprimerie Habauzit, Aubenas, 1952.

17. Kaufmann (M.). — Diminution de poids pendant l'inanition, comparée chez les animaux normaux et ceux devenus diabétiques par l'extirpation du pancréas. *B. B.*, 1896, 227 (cité par Ch. Richet) [20].

18. Laulanié. — Recherches expérimentales sur les variations corrélatives dans l'intensité de la thermogénèse et des échanges respiratoires. *Arch. de phys.*, 1892, 4, 233.

19. Richardson et Young. — Cité par L. Hédon et Loubatières [16].

20. Richet (Ch.). — *Dictionnaire de physiologie*, 1913, 9, 58-131.

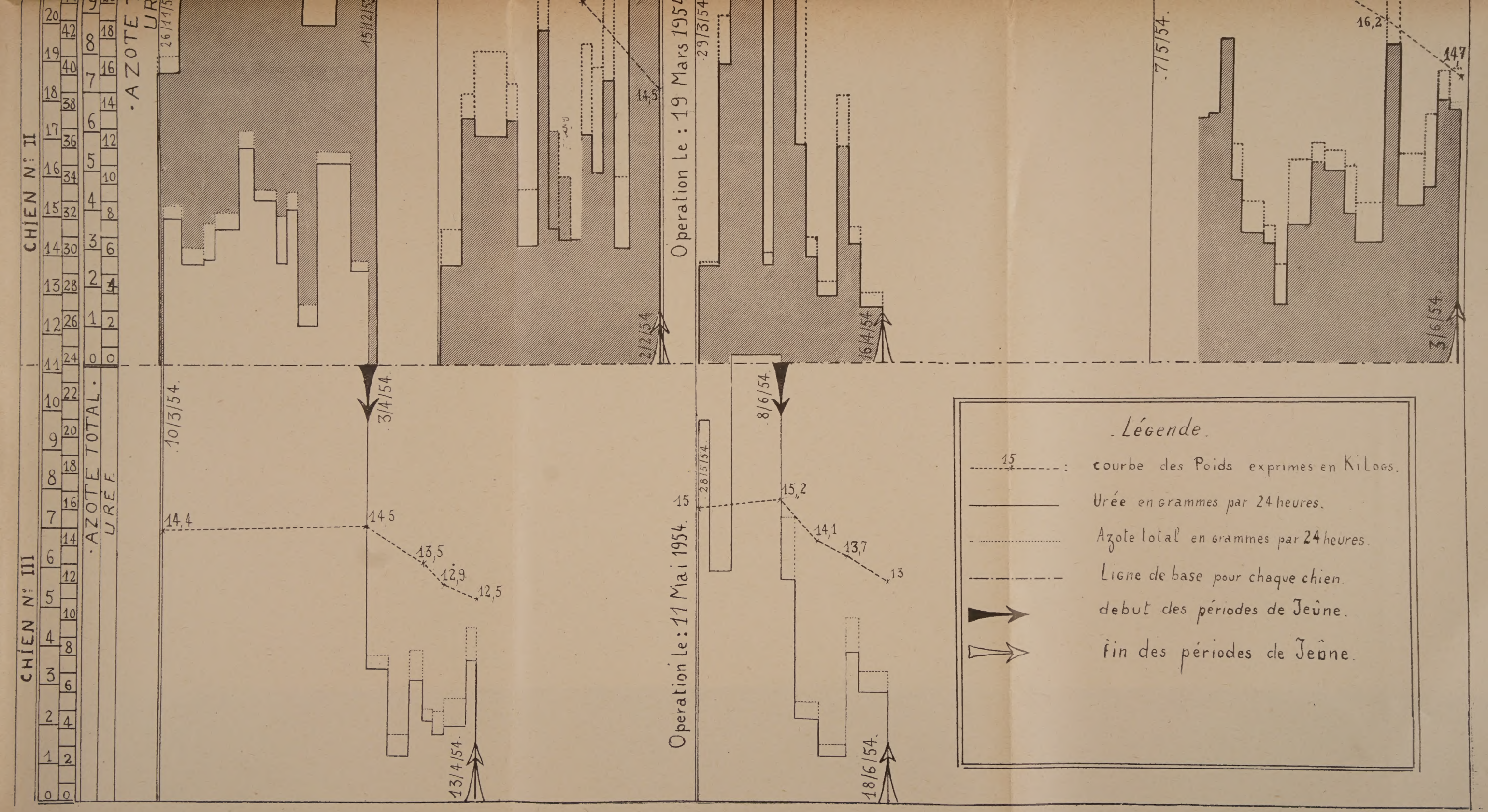
21. Saric (R.). — L'importance vitale de la sécrétion pancréatique externe chez le chien (Mémoire déposé au C. N. R. S. en 1942).

22. Schiff. — Compte rendu des expériences faites au Laboratoire de Florence (in *Giorn. la Nazione*). Analyse in *Revue des sciences médicales*, de M. Hayem, par M. Straus, 1873 (cité par E. Hédon [12], 343).

23. Thiroloix (J.). — Le diabète pancréatique. Thèse Paris, 1891-1892 (cité par E. Hédon [14], 157).

Dépôt légal effectué en 1934 (3e trimestre).

26982. — Imprimeries Delmas, Bordeaux (31.0192).


CHIEN N° II
CHIEN N° III
AZOTE TOTAL
URÉE
26/11/53
15/12/53
14,5
2/2/54
Operation le : 19 Mars 1954
29/3/54
16/4/54
7/5/54
16,2
14,7
3/6/54
10/3/54
3/4/54
14,4
14,5
13,5
12,9
12,5
13/4/54
Operation le : 11 Mai 1954
28/5/54
15
15,2
14,1
13,7
13
8/6/54
18/6/54
Légende
15 : courbe des Poids exprimés en Kilogs.
Urée en grammes par 24 heures.
Azote total en grammes par 24 heures.
Ligne de base pour chaque chien.
debut des périodes de Jeûne.
fin des périodes de Jeûne.

CHIEN N° I

.AZOTE TOTAL.
.UREE.

10 22 11 24 12 26 13 28 14 30 15 32 16 34 17 36 18 38

OTAL 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14
E 0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30

.6/11/53 27 21,5 25 23,5 19,5 26/11/53 12/1/54. 20,5 19 17,5 17,2 16,2 14,5 .22/12/53

Opération le: 26 Janvier 1954

22 21,7 .9/4/54 20,7 19,6 19 .6/3/54. 19 18,4 17,7 17,3 16 15,1 14,1 13,5 .24/3/54. 14/4/54

20,4 14/5/54. 19,4 17,8 17,1 .17/5/54. 16,9 24/5/54 16 14,6 13,4 8/6/54